

## 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗儿童慢性乙型肝炎的临床研究

王欣玲<sup>1</sup>, 罗霞<sup>1</sup>, 孙建琴<sup>1</sup>, 邵艳<sup>1</sup>, 朱克刚<sup>2\*</sup>

1. 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院) 儿科, 湖北 十堰 442008

2. 湖北医药学院 机能实验室, 湖北 十堰 442000

**摘要:** **目的** 观察九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗儿童慢性乙型肝炎的临床疗效。**方法** 选取2013年7月—2015年3月十堰市太和医院收治的慢性乙型肝炎患儿189例, 随机分为九味肝泰组、恩替卡韦组和联合治疗组, 每组各63例。九味肝泰组口服九味肝泰胶囊, 1粒/次, 3次/d。恩替卡韦组口服恩替卡韦分散片, 0.5片/次, 1次/d。联合治疗组口服九味肝泰胶囊和恩替卡韦分散片, 用法用量同上。3组患者均治疗6个月。观察两组的临床疗效, 比较两组肝功能、白细胞介素(IL-10)、透明质酸(HA)、转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)、谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)的情况。**结果** 治疗后, 九味肝泰组、恩替卡韦组和联合治疗组愈显率分别为73.01%、82.53%、95.23%, 总有效率分别为88.88%、93.65%、98.41%, 联合治疗组愈显率和总有效率明显优于九味肝泰组和恩替卡韦组, 3组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 3组总胆红素(TBIL)、谷氨酸转氨酶(GGT)、丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆汁酸(TBA)和天氨酸转氨酶(AST)水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且联合治疗组这些观察指标的下降程度明显优于恩替卡韦组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 3组IL-10、HA和TGF- $\beta_1$ 水平均显著下降, 而恩替卡韦组和联合治疗组HBV-DNA水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且联合治疗组这些观察指标的下降程度明显优于九味肝泰组和恩替卡韦组, 3组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后, 3组GSH和SOD水平均明显升高, MDA水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ); 且联合治疗组这些观察指标的改善程度明显优于恩替卡韦组, 两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗儿童慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可显著改善肝功能, 调节炎症反应, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 九味肝泰胶囊; 恩替卡韦分散片; 儿童慢性乙型肝炎; 肝功能; 转化生长因子- $\beta_1$

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)01-0096-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.01.023

## Clinical study on Jiuwei Gantai Capsules combined with entecavir in treatment of children with chronic hepatitis B

WANG Xin-ling<sup>1</sup>, LUO Xia<sup>1</sup>, SUN Jian-qin<sup>1</sup>, ZOU Yan<sup>1</sup>, ZHU Ke-gang<sup>2</sup>

1. Department of Pediatrics, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Shiyan 442008, China

2. Functional Laboratory, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

**Abstract:** **Objective** To observe the clinical effect of Jiuwei Gantai Capsules combined with entecavir in treatment of children with chronic hepatitis B. **Methods** Children (189 cases) with chronic hepatitis B in Taihe Hospital from July 2013 to March 2015 were randomly divided into Jiuwei Gantai, entecavir and combined treatment groups, and each group had 63 cases. Children in the Jiuwei Gantai group were *po* administered with Jiuwei Gantai Capsules, 1 grain/time, three times daily. Children in the entecavir group were *po* administered with Entecavir Dispersible Tablets, 0.5 tablet/time, once daily. Children in the combined treatment group were *po* administered with Jiuwei Gantai Capsules and Entecavir Dispersible Tablets, usage and dosage as above. Children among three groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and liver function, IL-10, HA, TGF- $\beta_1$ , HBV-DNA, GSH, MDA, and SOD in two groups were compared. **Results** After treatment, the healing rate in the Jiuwei Gantai and entecavir combined treatment groups were 73.01%, 82.53%, and 95.23%, respectively, the clinical efficacies in the Jiuwei Gantai and entecavir

收稿日期: 2016-07-04

作者简介: 王欣玲(1976—), 女, 本科, 研究方向为儿科肝病、感染诊疗及护理。

\*通信作者 朱克刚(1965—), 男, 研究方向是肝病病理生理及临床药理研究。Tel: 13872825077 E-mail: ccscxjob@163.com

groups were 88.88%, 93.65% and 98.41%, respectively, and the healing rate and clinical efficacies in the combined treatment group were significantly better than those in Jiuwei Gantai and entecavir groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of TBIL, GGT, ALT, TBA, and AST in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the combined treatment group were significantly lower than those in the entecavir group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of IL-10, HA, and TGF- $\beta_1$  in three groups were significantly decreased, but the levels of HBV-DNA in the entecavir and combined treatment groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the combined treatment group were significantly lower than those in the Jiuwei Gantai and entecavir groups, with significant difference among three groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of GSH and SOD in three groups were significantly increased, but the levels of MDA in three groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in the combined treatment group were significantly better than those in the Entecavir group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Jiuwei Gantai Capsules combined with entecavir has clinical curative effect in treatment of children with chronic hepatitis B, can improve liver function, and regulate inflammatory response, with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Jiuwei Gantai Capsules; Entecavir Dispersible Tablets; chronic hepatitis B; liver function; TGF- $\beta_1$

儿童慢性乙型肝炎多由母亲感染乙型肝炎病毒 (HBV) 后经胎盘垂直传播, 临床注射、输血治疗及生活密切接触也是 HBV 重要传播途径<sup>[1]</sup>. HBV 感染后在肝细胞大量复制增殖, 受 HBV 侵蚀的肝细胞肿胀、变性、坏死<sup>[2]</sup>. 研究表明, 具有核苷类似结构的药物可抑制 HBV 的繁殖, 防治慢性乙型肝炎向肝纤维化和肝硬化发展<sup>[2]</sup>. 恩替卡韦有核苷类似结构, 可直接渗入到 HBV 病毒脱氧核糖核酸 (DNA) 链中、阻断 HBV 病毒 DNA 的合成, 对 HBV 有较强的抑制作用, 因其安全性相对较高, 已在 2014 年被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于 2 岁以上儿童<sup>[3]</sup>. 九味肝泰具有活血化瘀的功效, 增加肝组织血流量, 改善肝组织内微循环, 并可以护肝降酶恢复肝细胞代偿功能<sup>[4]</sup>. 本研究主要观察九味肝泰胶囊和恩替卡韦分散片两药联合治疗儿童慢性乙型肝炎的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2013 年 7 月—2015 年 3 月十堰市太和医院收治的慢性乙型肝炎患儿 189 例, 所有患者均符合儿童慢性乙型肝炎诊断标准<sup>[5]</sup>. 其中男 96 例, 女 93 例; 平均年龄 ( $13.96 \pm 1.45$ ) 岁; 病程 7~16 年, 平均 ( $6.01 \pm 1.97$ ) 年。

纳入标准: (1) 患儿年龄在 7~16 岁, 临床明确诊断为慢性乙型肝炎; (2) 患儿的转氨酶持续或反复异常超过 6 个月; (3) 乙肝表面抗原 (HBsAg) 与乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 阳性均超过 6 个月; (4) 排除其他病毒性肝炎感染或其

他严重疾病造成的肝损害; (5) 经干扰素治疗复发或应答不佳患儿; (6) 传播途径为母婴传播、家庭内生活密切接触传播或临床注射、输血治疗等获得者; (7) 患儿家长对本治疗方案知情同意。

### 1.2 药物

九味肝泰胶囊由湖南新汇制药股份有限公司生产, 规格 0.35 g/粒, 产品批号 130217; 恩替卡韦分散片由江西青峰药业有限公司生产, 规格 0.5 mg/片, 产品批号 20130103。

### 1.3 分组和治疗方法

所有患儿按随机原则随机分为九味肝泰组、恩替卡韦组和联合治疗组, 每组各 63 例。九味肝泰组男 31 例, 女 32 例; 平均年龄 ( $14.57 \pm 1.79$ ) 岁; 平均病程 ( $6.75 \pm 1.42$ ) 年。恩替卡韦组男 33 例, 女 30 例; 平均年龄 ( $15.47 \pm 1.63$ ) 岁; 平均病程为 ( $6.98 \pm 1.57$ ) 年。联合治疗组男 32 例, 女 31 例; 平均年龄 ( $14.21 \pm 1.19$ ) 岁; 平均病程 ( $5.39 \pm 1.22$ ) 年。两组患儿性别、年龄、病程比较差异无统计学差异, 具有可比性。

九味肝泰组口服九味肝泰胶囊, 1 粒/次, 3 次/d。恩替卡韦组口服恩替卡韦分散片, 0.5 片/次, 1 次/d。联合治疗组口服九味肝泰胶囊和恩替卡韦分散片, 用法用量同上。3 组患者均治疗 6 个月。

所有患儿均定期检查肝肾功能, 肝肾功能出现异常视病情停药, 或辅助性用药护肝保肾, 辅助性药物主要用复合维生素 B。

### 1.4 临床疗效评价标准<sup>[6]</sup>

痊愈: 治疗后, 患儿症状完全消失, 肝功能恢

复正常,且 HBeAg 阴转、抗-HBe 出现、HBV-DNA 在正常值范围内。显效:治疗后,患儿临床症状基本消失,丙氨酸转氨酶(ALT)在正常值范围,HBeAg 转阴,HBV-DNA $<5.0\times 10^3$  copies/mL;有效:治疗后,患儿临床症状部分消失,HBV-DNA、ALT 和 HBeAg 指标中仅有 1~2 项好转;无效:治疗后,患儿经恩替卡韦治疗 6 个月以上,HBV-DNA、ALT 和 HBeAg 均无好转。

愈显率=(痊愈+显效)/总例数

总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数

## 1.5 观察指标

清晨空腹采治疗前和治疗 6 个月后患儿静脉血 20 mL,分置于 4 支肝素管送医院检验中心。用全自动生化分析仪检测肝中总胆红素(TBIL)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆汁酸(TBA)、天氨酸转氨酶(AST)和 ALT 水平;用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测白细胞介素(IL-10)、透明质酸(HA)和转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )。用实时荧光定量(PCR)法定时定量检测 HBV-DNA。分光光度法检测患儿血清中谷胱甘肽(GSH)、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平。

## 1.6 不良反应

定期复查,观察服药期间以下可能的发生的不

良反应:(1)肾损伤、重度的肌酸肌酶升高、乳酸酸中毒;(2)复发,停止治疗后的 6 个月内至少每月监测一次肝功能;(3)耐药性等。一旦发生以上不良事件应停药,重新评估后再进行治疗。

## 1.7 统计学方法

使用 SPSS 19.0 统计分析软件对临床数据进行统计学分析,数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用多因素方差分析,两两比较采用 LSD-t 检验,组间率的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效比较

治疗后,九味肝泰组、恩替卡韦组和联合治疗组愈显率分别为 73.01%、82.53%、95.23%,总有效率分别为 88.88%、93.65%、98.41%,联合治疗组愈显率和总有效率明显优于九味肝泰组和恩替卡韦组,3 组愈显率、总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 肝功能比较

治疗后,3 组 TBIL、GGT、ALT、TBA 和 AST 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );且联合治疗组这些观察指标的下降程度明显优于恩替卡韦组,两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies among three groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	愈显率/%	总有效率/%
九味肝泰	63	21	25	10	7	73.01	88.88
恩替卡韦	63	28	24	7	4	82.53	93.65
联合治疗	63	37	23	2	1	95.23 <sup>*▲</sup>	98.41 <sup>*▲</sup>

与九味肝泰组比较:  $^*P<0.05$ ; 与恩替卡韦组比较:  $^{\Delta}P<0.05$

$^*P<0.05$  vs Jiuwei Gantai group;  $^{\Delta}P<0.05$  vs Entecavir group

表 2 3 组肝功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=63$ )

Table 2 Comparison on liver function among three groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=63$ )

组别	治疗时间	TBIL/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	GGT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	ALT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	TBA/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	AST/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )
九味肝泰	治疗前	32.27 $\pm$ 5.21	142.32 $\pm$ 11.65	171.63 $\pm$ 17.52	30.21 $\pm$ 5.12	82.42 $\pm$ 7.81
	治疗后	14.73 $\pm$ 4.04 <sup>*</sup>	31.72 $\pm$ 4.28 <sup>*</sup>	31.73 $\pm$ 5.75 <sup>*</sup>	6.71 $\pm$ 0.54 <sup>*</sup>	21.73 $\pm$ 4.14 <sup>*</sup>
恩替卡韦	治疗前	31.52 $\pm$ 6.23	139.51 $\pm$ 9.77	170.66 $\pm$ 14.85	32.02 $\pm$ 5.11	81.25 $\pm$ 7.15
	治疗后	19.46 $\pm$ 5.47 <sup>*</sup>	42.67 $\pm$ 6.02 <sup>*</sup>	41.21 $\pm$ 6.45 <sup>*</sup>	10.52 $\pm$ 3.45 <sup>*</sup>	31.46 $\pm$ 5.31 <sup>*</sup>
联合治疗	治疗前	30.32 $\pm$ 4.96	140.08 $\pm$ 11.21	172.67 $\pm$ 14.72	31.48 $\pm$ 4.32	80.94 $\pm$ 9.37
	治疗后	12.49 $\pm$ 2.97 <sup>*▲</sup>	29.79 $\pm$ 3.56 <sup>*▲</sup>	19.45 $\pm$ 3.37 <sup>*▲</sup>	5.96 $\pm$ 1.23 <sup>*▲</sup>	19.93 $\pm$ 3.55 <sup>*▲</sup>

与同组治疗前比较:  $^*P<0.05$ ; 与恩替卡韦组治疗后比较:  $^{\Delta}P<0.05$

$^*P<0.05$  vs same group before treatment;  $^{\Delta}P<0.05$  vs Entecavir group after treatment

### 2.3 IL-10、HA、TGF-β<sub>1</sub> 和 HBV-DNA 比较

治疗后, 3 组 IL-10、HA 和 TGF-β<sub>1</sub> 水平均显著下降, 而恩替卡韦组和联合治疗组 HBV-DNA 水平均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且联合治疗组这些观察指标的下降程度明显优于九味肝泰组和恩替卡韦组, 3 组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 GSH、MDA 和 SOD 比较

治疗后, 3 组 GSH 和 SOD 水平均明显升高,

MDA 水平均明显降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 且联合治疗组这些观察指标的改善程度明显优于恩替卡韦组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 不良反应

所有患儿均能坚持 6 个月的治疗, 其中 1 例患儿出现肌酸肌酶升高, 经治疗好转, 无肾损伤和乳酸酸中毒。1 例 6 个月后复发, 2 例产生耐药性。治疗过程中无皮疹, 腹胀腹痛等其他不良反应发生。

表 3 3 组 IL-10、HA、TGF-β<sub>1</sub> 和 HBV-DNA 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 63$ )

Table 3 Comparison on IL-10, HA, TGF-β<sub>1</sub> and HBV-DNA among three groups ( $\bar{x} \pm s, n = 63$ )

组别	治疗时间	IL-10/(pg·mL <sup>-1</sup> )	HA/(nmol·L <sup>-1</sup> )	TGF-β <sub>1</sub> /(pg·mL <sup>-1</sup> )	HBV-DNA(10 <sup>3</sup> copies/mL)
九味肝泰	治疗前	9.91±0.87	45.24±6.71	302.42±29.27	8.37±1.04
	治疗后	1.31±0.08*	15.72±2.56*	93.07±20.33*	7.33±0.62
恩替卡韦	治疗前	10.32±1.52	44.13±5.87	297.42±31.09	8.59±0.76
	治疗后	0.77±0.07*	9.25±1.72*	76.75±24.27*	3.72±0.24*
联合治疗	治疗前	9.37±0.94	46.31±6.02	305.26±30.36	8.23±0.77
	治疗后	0.21±0.03**▲	5.71±0.36**▲	40.85±7.54**▲	2.01±0.22**▲

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与九味肝泰组治疗后比较: # $P<0.05$ ; 与恩替卡韦组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; # $P<0.05$  vs Jiwei Gantai group after treatment; ▲ $P<0.05$  vs Entecavir group after treatment

表 4 3 组 GSH、MDA 和 SOD 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 63$ )

Table 4 Comparison on GSH, MDA and SOD among three groups ( $\bar{x} \pm s, n = 63$ )

组别	治疗时间	GSH/(mg·L <sup>-1</sup> )	MDA/(nmol·L <sup>-1</sup> )	SOD/(U·L <sup>-1</sup> )
九味肝泰	治疗前	176.54±20.29	15.32±2.23	391.19±37.98
	治疗后	279.04±33.73*	3.93±0.56*	565.37±50.47*
恩替卡韦	治疗前	179.16±29.07	14.59±3.27	402.72±42.23
	治疗后	206.57±25.23*	6.37±0.73*	473.59±39.76*
联合治疗	治疗前	173.35±22.19	15.84±3.70	405.95±35.54
	治疗后	285.24±30.69*▲	3.11±0.27*▲	571.20±50.61*▲

与同组治疗前比较: \* $P<0.05$ ; 与恩替卡韦组治疗后比较: ▲ $P<0.05$

\* $P<0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$  vs Entecavir group after treatment

## 3 讨论

慢性乙型肝炎属肝胆病证中黄疸、积聚、胁痛范畴,《金匱要略》云:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”<sup>[7]</sup>。中医药治疗慢性乙型肝炎也有一定的疗效,对其辨证施治当以活血化瘀通络、疏肝理气及当健脾助运为主。九味肝泰由蜈蚣(不去头足)、三七、黄芩、郁金、姜黄、大黄(酒制)、山药、五味子和蒺藜 9 味中药组成,味苦气微,可疏肝理气、化瘀通络,用于治疗慢性乙型肝炎时能显著改善患者肝脏微循环、促进肝功能。研究表明,九味肝泰对降低慢性乙型肝炎患者肝功能指标、促进 HBV-DNA 阴转具有一定作用<sup>[8]</sup>。儿童慢性乙型肝炎

“理想的治疗终点”是持续 HBsAg 清除,或达到“满意的治疗终点”,即通过长期抗病毒治疗 HBV-DNA 测不到,肝脏炎症缓解,肝功能恢复正常<sup>[9]</sup>。

本研究对所有病例在治疗 6 个月后,发现联合治疗组愈显率和总有效率明显高于九味肝泰组和恩替卡韦组。联合治疗组肝功能 TBIL、GGT、TBA、AST 和 ALT 均基本恢复到正常水平, GSH 和 SOD 明显提高, MDA 明显降低, 且这种改变较恩替卡韦组更大。联合治疗组患儿 IL-10、HA、TGF-β<sub>1</sub> 和 HBV-DNA 均较恩替卡韦组和九味肝泰组下降幅度大, 说明联合用药疗效优于单独用药。分析认为, 九味肝泰通过多种机制降酶和抑制肝纤维化。中医

认为机体感染 HBV 后会抑阳气、损阴津, HBV 病毒感染后寄居肝脏, 久则气滞血凝、抑郁以致湿热蕴结于肝, 属热疫毒邪, 故治疗当理气护肝。九味肝泰胶囊可疏肝理气、活血化瘀、调和肝脾, 起到温脾化水, 增强机体细胞免疫, 阻止 HBV 病毒在肝细胞内复制<sup>[10]</sup>。多项临床报道证实九味肝泰胶囊对 ALT 等标志物转阴率具有较高且稳定性, 可显著改善慢性乙型肝炎临床症状、体征和肝功能<sup>[11]</sup>。由于九味肝泰具有活血化瘀, 增加肝组织血流量, 改善肝组织内微循环的等药理作用<sup>[11]</sup>, 故在治疗后, 肝功能中 TBA、GGT、ALT、AST 和 TBIL 等指标均下降, 说明九味肝泰有护肝降酶作用。联合治疗组较恩替卡韦组的 GSH 和 SOD 明显提高, MDA 明显降低。说明九味肝泰可明显提高 GSH 和 SOD, 降低 MDA 的作用, 这与闫嘉茵等<sup>[12]</sup>研究清除九味肝泰治疗慢性乙型肝炎时可清除 HBV 病毒复制后对肝细胞炎症反应时机体产生的氧自由基, 减少有害产物 MDA 对肝脏的损害一致。另有研究表明, 慢性乙型肝炎患者血清 IL-10 和 HA 会出现异常增高的现象, IL-10 也是造成肝脏损伤的重要炎症因子, 而 TGF- $\beta_1$  和 HA 高表达是受损肝纤维化的重要标志, 抑制 TGF- $\beta_1$  和 HA 过度表达可减轻肝纤维化, 这也是治疗儿童慢性乙型肝炎的关键<sup>[13]</sup>。九味肝泰组患儿 IL-10、HA 和 TGF- $\beta_1$  明显降低, 这与方中中药有效成份有关, 如三七皂苷、大黄素和姜黄素等一方面可增加 SOD 和 GSH 合成, 抑制氧自由基脂质过氧化反应, 增强 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性。而恩替卡韦具有耐药率低、起效快、长期使用耐受性好且不良反应少, 抗病毒能力强的特点, 可通过抑制 HBV-DNA 在肝细胞内复制, 减轻 HBV 对肝脏的损伤<sup>[14]</sup>。恩替卡韦对人体内 HBV 有比较强的抑制作用, 可直接渗入到病毒 DNA 链中、阻断病毒 DNA 的合成, 对 HBV 有较强的抑制作用<sup>[15]</sup>。故经 6 个月治疗, 联合治疗组 HBV-DNA 均显著下降, HBV-DNA 基本阴转, 愈显率和总有效率明显高于九味肝泰组及恩替卡韦组。

综上所述, 九味肝泰具有活血化瘀、疏肝理气等功效, 二者合用治疗慢性乙型肝炎有明显的药物协同作用, 较单用任一药物疗效更佳, 在治疗慢性乙型肝炎时不失为一种有效的联合用药方法。

综上所述, 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗儿

童慢性乙型肝炎具有较好的临床疗效, 可显著改善肝功能, 调节炎症反应, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 朱世殊, 张鸿飞. 儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8): 1211-1214.
- [2] 刘克洲. 儿童慢性乙型肝炎抗病毒治疗的探讨 [J]. 中华临床感染病杂志, 2015, 8(6): 526-528.
- [3] Zhang H F, Zhu S S, Dong Y, *et al.* Efficacy and safety of telbivudine in chinese children and adolescents with chronic hepatitis B [C]. Boston: AASLD, 2014: 1917-1919.
- [4] 邓立记. 九味肝泰胶囊与阿德福韦酯片联合治疗乙型肝炎后早期肝硬化的疗效分析 [J]. 临京医学工程, 2011, 18(7): 1022-1023.
- [5] Sokal E M, Paganelli M, Wirth S, *et al.* Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines: consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4): 814-829.
- [6] 张鸿飞, 朱世殊. 儿童肝病关注热点问题——儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 [J]. 中国实用儿科杂志, 2015, 30(5): 325-328.
- [7] 张仲景. 金匮要略 [M]. 北京: 学苑出版社, 2008: 121-122.
- [8] 季雪良, 常峰, 金凤, 等. 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎临床研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(4): 203-205.
- [9] 陈炎, 陈亚蓓, 陶荣. 《2013 ESPGHAN 儿童慢性乙型肝炎的诊治》解读 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(3): 108-110.
- [10] 宣小伟, 张辉, 杜志刚. 九味肝泰胶囊联合促肝细胞生长素对慢性乙型肝炎疗效的观察 [J]. 药物与人, 2014, 27(8): 88.
- [11] 曾国群, 林月兆, 钟永红. 九味肝泰胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床观察 [J]. 医学信息: 下旬刊, 2010, 23(6): 167.
- [12] 闫嘉茵, 许海江, 张晓坚, 等. 九味肝泰胶囊对急性酒精性肝损伤小鼠的防护作用及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(15): 1347-1351.
- [13] 李鹏. 九味肝泰胶囊治疗代偿期酒精性肝硬化临床研究 [J]. 中国处方药, 2016, 14(2): 92-93.
- [14] 胡忠辉, 吴元华. 恩替卡韦联合丹参酮胶囊治疗慢性乙型病毒性肝炎肝纤维化疗效分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2016, 26(3): 243-246.
- [15] 程海军, 成军, 王兰舟, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者血清 IL-4 和 IL-10 水平变化 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2): 114-115.